

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/30724 (43) Date de publication internationale: 24 juin 1999 (24.06.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02700 (22) Date de dépôt international: 11 décembre 1998 (11.12.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/15760 12 décembre 1997 (12.12.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE SANTE [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ROUANET, Max [FR/FR]; Ayguatebia, F-66360 Olette (FR). POTHERAT, Jean-Jacques [FR/FR]; 6, rue Rode, F-81440 Lautrec (FR). COUSSE, Henri [FR/FR]; 14 bis, rue de Longuebrune, F-31860 Pins Justaret (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: CA, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: POLYPHENOLIC COMPOSITION, USEFUL AS FOOD SUPPLEMENT, FUNCTIONAL FOOD OR COSMETIC COMPOSITION (54) Titre: COMPOSITION POLYPHENOLIQUE, UTILE COMME COMPLEMENT ALIMENTAIRE, NUTRACEUTIQUE OU COMPOSITION COSMETIQUE (57) Abstract The invention concerns a polyphenolic composition, characterised in that it contains simultaneously at least two of the following constituents: (i) grape juice concentrate titrated with 1 to 20 wt. % of polyphenols; (ii) wine extract titrated with 1 to 20 wt. % of polyphenols; (iii) water soluble olive extract titrated with 0.5 to 40 % of polyphenols. (57) Abrégé La composition polyphénolique, caractérisée en ce qu'elle contient simultanément au moins deux des constituants suivants: i) concentré de jus de raisin titré de 1 à 20 % en poids de polyphénols; ii) extrait de vin titré de 1 à 20 % en poids de polyphénols; iii) extrait hydrosoluble d'olive titré de 0,5 à 40 % en polyphénols.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry, no matter how small, should be recorded to ensure the integrity of the financial data. This includes not only sales and purchases but also expenses and income. The document further states that regular audits are necessary to verify the accuracy of these records and to identify any discrepancies.

In the second part, the focus shifts to the management of cash flow. It highlights the need for a clear understanding of the company's current financial position and the ability to forecast future cash requirements. The document suggests implementing a system of budgeting and monitoring cash flow to avoid liquidity issues. It also mentions the importance of maintaining a healthy relationship with creditors and suppliers to ensure timely payments and favorable terms.

The third section addresses the issue of debt management. It advises companies to carefully evaluate the terms of any loans or credit facilities before entering into agreements. The document stresses the importance of understanding the interest rates, repayment schedules, and any associated fees. It also recommends establishing a plan for debt repayment to avoid defaulting on obligations, which could severely damage the company's credit rating.

Finally, the document concludes with a section on tax compliance. It reminds companies to stay up-to-date with the latest tax regulations and to file their returns accurately and on time. The document suggests consulting with a tax professional to ensure that the company is taking full advantage of all available tax deductions and credits. It also emphasizes the importance of keeping thorough records of all tax-related transactions to support the company's tax position in the event of an audit.

**Composition polyphénolique, utile comme complément alimentaire,
nutraceutique ou composition cosmétique**

- 5 La présente invention concerne une composition polyphénolique susceptible de trouver son application comme complément alimentaire, comme nutraceutique, ou encore comme composition cosmétique administrable par voie orale ou topique.

Il apparaît clairement aujourd'hui qu'une alimentation saine est source de santé.

- 10 Les médias se font régulièrement l'écho des découvertes dans le domaine de la nutraceutique, aliment favorisant un bon état de santé, confortés par différentes enquêtes épidémiologiques sur les régimes crétois, méditerranéens et du sud de l'Europe.

- 15 On observe fréquemment que les populations qui consomment tel ou tel produit particulier sont moins affectées par les maladies cardio-vasculaires, première cause de mortalité au sein des pays industrialisés.

- 20 En 1978, les résultats d'une étude de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) sur les causes de mortalité dans 23 pays européens ont été analysés par un auteur (Genevois), qui a montré que l'infarctus du myocarde est une des plus fréquentes maladies frappant les hommes entre 55 et 64 ans.

- 25 Il apparaît cependant que les taux de mortalité varient beaucoup selon les pays. Genevois divise les pays en trois groupes :

- 30 1) les pays viticoles,
 2) les pays d'Europe Centrale,
 3) les pays de l'Europe du Nord.

Le premier étant celui des pays les moins touchés, et le troisième celui des pays à taux très élevé d'infarctus.

En 1979, Saint-Léger, Cochrane et Moore publient leurs résultats d'une enquête réalisée dans 18 pays développés sur les facteurs associés à la mortalité cardiaque. (The Lancet – 12 mai 1979, pages 1010 à 1020).

- 5 Les taux de mortalité y sont confrontés à diverses variables telles que la densité de population, la densité médicale, le revenu brut individuel, le tabagisme, le comportement alimentaire, etc.

10 La seule corrélation indiscutable qui se dégage de cette enquête concerne, de façon négative le taux de mortalité par infarctus du myocarde et la consommation habituelle de micronutriments, entre les flavonoïdes amenés par les légumes, les céréales, mais aussi les huiles non raffinées.

15 Ainsi, la France et l'Italie, en tête des consommateurs de vin, riche en flavonoïdes, enregistrent des mortalités trois à cinq fois plus basses que celles de l'Ecosse et de l'Irlande.

Saint-Léger, Cochrane et Moore en déduisent que le pouvoir protecteur du vin provient de constituants autres que l'alcool.

20

En 1982, preuves scientifiques à l'appui, Masquelier développe une théorie nouvelle selon laquelle les procyanidines exercent leurs effets à deux niveaux, à savoir dans le sang circulant et dans la paroi artérielle.

- 25 - Dans le sang, le vin accélère l'épuration du cholestérol. C'est le pouvoir hypocholestérolémiant, décrit dès 1961. Les polyphénols du vin agissent également comme cofacteurs et facteur d'épargne de la vitamine C.
- Dans la paroi artérielle, ces mêmes procyanidines exercent une
- 30 double action tissulaire. D'une part, elles stabilisent les fibres de collagène qui servent de soutien aux diverses tuniques du vaisseau, ce renforcement du collagène s'explique par l'établissement de pontages entre les chaînes de polypeptides. D'autre part, une
- 35 inhibition de l'enzyme HD leur permet d'éviter une production exagérée d'histamine qui aurait pour conséquence d'accroître la perméabilité de la paroi artérielle.

1. The first part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation
- $$f(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^2} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $f(x)$ is an odd function and that $f(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $f(x)$ is a strictly increasing function and that $f(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $f(x)$ is a concave function.
2. In the second part of the paper, we study the properties of the function $g(x)$ defined by the equation
- $$g(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^4} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $g(x)$ is an even function and that $g(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $g(x)$ is a strictly increasing function and that $g(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $g(x)$ is a concave function.
3. In the third part of the paper, we study the properties of the function $h(x)$ defined by the equation
- $$h(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^6} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $h(x)$ is an even function and that $h(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $h(x)$ is a strictly increasing function and that $h(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $h(x)$ is a concave function.
4. In the fourth part of the paper, we study the properties of the function $k(x)$ defined by the equation
- $$k(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^8} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $k(x)$ is an even function and that $k(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $k(x)$ is a strictly increasing function and that $k(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $k(x)$ is a concave function.
5. In the fifth part of the paper, we study the properties of the function $l(x)$ defined by the equation
- $$l(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{10}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $l(x)$ is an even function and that $l(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $l(x)$ is a strictly increasing function and that $l(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $l(x)$ is a concave function.
6. In the sixth part of the paper, we study the properties of the function $m(x)$ defined by the equation
- $$m(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{12}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $m(x)$ is an even function and that $m(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $m(x)$ is a strictly increasing function and that $m(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $m(x)$ is a concave function.
7. In the seventh part of the paper, we study the properties of the function $n(x)$ defined by the equation
- $$n(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{14}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $n(x)$ is an even function and that $n(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $n(x)$ is a strictly increasing function and that $n(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $n(x)$ is a concave function.
8. In the eighth part of the paper, we study the properties of the function $o(x)$ defined by the equation
- $$o(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{16}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $o(x)$ is an even function and that $o(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $o(x)$ is a strictly increasing function and that $o(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $o(x)$ is a concave function.
9. In the ninth part of the paper, we study the properties of the function $p(x)$ defined by the equation
- $$p(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{18}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $p(x)$ is an even function and that $p(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $p(x)$ is a strictly increasing function and that $p(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $p(x)$ is a concave function.
10. In the tenth part of the paper, we study the properties of the function $q(x)$ defined by the equation
- $$q(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^{20}} dt$$
- for $x \in \mathbb{R}$. It is shown that $q(x)$ is an even function and that $q(x) \in C^1(\mathbb{R})$. Moreover, it is proved that $q(x)$ is a strictly increasing function and that $q(x) \in C^2(\mathbb{R})$. Finally, it is shown that $q(x)$ is a concave function.

Puis les résultats intermédiaires de l'étude Monica confirment totalement la faible prévalence du risque cardio-vasculaire dans les populations à régime méditerranéen.

5 Au bilan, il ressort de ces études, que plusieurs nutriments ont un rôle dans le retard d'émergence de pathologie dans le sud de l'Europe :

- les légumes et les fruits par les fibres et les flavonoïdes,
- les lipides insaturés de certaines huiles, notamment d'olive,
- 10 - le vin.

La consommation d'aliments apportant ces nutriments est en forte régression ce qui justifie une supplémentation.

15 La présente invention a pour objet une composition polyphénolique, caractérisée en ce qu'elle contient simultanément au moins deux des constituants suivants :

- i) concentré de jus de raisin titré de 1 à 20 % en poids de polyphénols ;
- ii) extrait de vin titré de 1 à 20 % en poids de polyphénols ;
- 20 iii) extrait hydrosoluble d'olive titré de 0,1 à 40 % en polyphénols.

Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition est caractérisée en ce que le concentré de jus de raisin est riche en flavonoïdes et en anthocyanes, et de préférence, contient de 1 à 20 % en poids de flavonoïdes.

25

Selon une autre caractéristique, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que l'extrait de vin est riche en flavonoïdes, en anthocyanes et en procyanidinols, et de préférence, contient de 1 à 20 % en poids de flavonoïdes.

30 Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que l'extrait hydrosoluble d'olive est riche en oleuropéine, tyrosol et acide caféique, et de préférence, contient de 0,1 à 40 % en poids de tyrosol, d'oleuropéine et d'acide caféique.

Selon une variante avantageuse de la présente invention, la composition contient simultanément les trois constituants i), ii) et iii) et, en particulier, répond à la composition suivante :

- 5 i) 3 à 20 % en poids de concentré de jus de raisin,
 ii) 0,5 à 40 % en poids d'extrait de vin,
 iii) 0,01 à 5 % en poids d'extrait hydrosoluble d'olive.

10 En variante, la composition selon l'invention peut également contenir au moins un
constituant additionnel choisi parmi les vitamines, en particulier, la vitamine E
naturelle, les oligo-éléments, les hydrolysats d'huile de soja, de tournesol et d'olive,
lycopènes, minéraux aromatisants, colorants, antioxydants et additifs alimentaires.

15 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées de façon générale comme
complément alimentaire, ils peuvent notamment entrer dans la composition de
préparation culinaire en jouant le rôle d'agents aromatisants, colorants,
antioxydants, ou toute autre fonction d'additifs alimentaires.

20 On rappellera, ci-après, le mode de fabrication de l'huile d'olive vierge traditionnelle.

Après lavage, les fruits mûrs sont soumis à une pression modérée à température
inférieure à 80°C. L'émulsion est recueillie, puis le mélange est séparé par
centrifugation en deux phases, aqueuse et lipidique où persistent des phénomènes
d'émulsion.

25 Les microcomposants de l'olive se répartissant entre ces deux phases selon leur
solubilité (coefficient de partage).

30 L'huile vierge non raffinée est, en particulier, relativement riche en micronutriments
tels que les phytostérols, les vitamines liposolubles (E, etc), les polyphénols (acide
caféique, tyrosol, syringique, etc) et leur précurseur, à savoir l'oleuropéine.

35 Ces composés existent également dans des ratios voisins dans la phase aqueuse
qui pourra donc être utilisée pour la préparation des composés selon l'invention à
titre d'extraits actifs.

L'étude analytique des composés phénoliques met en évidence :

- La similitude de ces composés polyphénoliques et indoïdes tant dans la phase aqueuse que dans la phase lipidique.
- l'identité des composés présents dans la phase aqueuse et dans la phase lipidique, par exemple acide caféique, tyrosol, oleuropéine,
- que ces composés participent pour tout ou partie à l'effet constaté au niveau cardiovasculaire chez les populations consommatrices d'huile d'olive non raffinée,
- l'utilisation d'un actif issu de la phase aqueuse dans des préparations de type nutraceutique destinées à compléter en oligo-nutriments essentiels de la diète méditerranéenne, chez l'individu sain, ne recevant qu'une nourriture standardisée industrielle.

On rappellera, ci-après, rapidement comment peuvent être obtenus le concentré de jus de raisin et l'extrait de vin.

Ces extraits sont généralement obtenus par évaporation sous pression réduite, sous atmosphère inerte des jus et liquides correspondants. A titre d'exemple, les procédés de "flash détente" peuvent être utilisés, mais d'autres méthodes sont également applicables.

La déshydratation de ces jus et liquides peut être totale (extrait sec contenant moins de 8,1 % d'eau incorporant un agent tel que la maltodextrine, l'amidon, la silice) ou partielle (extrait fluide contenant moins de 0,5 % p/p d'éthanol).

Le concentré de jus de raisin ainsi obtenu est riche en flavonoïdes et en anthocyanes : 1 à 20 % exprimé en flavonoïdes.

L'extrait de vin ainsi obtenu est riche en flavonoïdes, anthocyanes, procyanidinols : 1 à 20 % exprimé en flavonoïdes.

Evaluation de l'activité des composants et de l'association :

- La plaque athéromateuse se forme par dépôt de substances lipidiques sur l'endothélium vasculaire, puis par oxydation de ces substances par des cellules de la lignée blanche (Polynucléaires neutrophiles) ;
- L'activité prophylactique et curative d'une substance ou d'une association de substances peut être évaluée in vitro par des tests simples mimant le phénomène pathologique : la diminution de l'adhérence des cellules de lignée blanche aux cellules endothéliales correspondant à une réponse favorable.

En particulier,

- Diminution de l'adhérence des PMN à la surface de cellules endothéliales en culture,
- Inhibition de l'expression de gène de facteurs d'adhésion (VCAM, ICAM) par les cellules endothéliales.

Partie expérimentale :

Des cellules endothéliales humaines issues de cordons ombilicaux sont mises en culture sur les plaques à puits dans des conditions appropriées. La culture est menée jusqu'à confluence. Les composés à étudier ou leur association sont introduites dans la culture 30 à 60 min avant le déclenchement d'une réaction pharmacologique entraînant l'adhérence lymphocytes (interleukin 1 : iL1 ; xanthine -xanthine oxydase : XXO).

Résultats :

Absence d'activité cytotoxique : Aucun des composants évalués ou leur association (50/50 p/p) n'a d'activité cytotoxique à 100 µg/ml

	Concentré de jus de raisin	023323n
35	Extrait de vin	023324r
	Extrait hydrosoluble d'olive	023328µ

Inhibition de l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales déclenchées par iL1 : l'adhésion mesurée par cytométrie du flux est diminuée de la façon suivante par les associations :

Composants	Teneur en µg/ml	1	2	3	4	5	6
Concentré de jus de raisin	50	+	-	-	+	+	+
Extrait de vin	7	-	+	-	+	-	+
Extrait hydrosoluble d'olive	13	-	-	+	-	+	+
% d'inhibition		20	25	35	60	80	100

5

La forte potentialisation trouvée, à ces concentrations, par l'association concentrée de jus de raisin/extrait hydrosoluble d'olive, est manifeste à des concentrations d'extraits hydrosolubles d'olive beaucoup plus faible. Par exemple :

Composants	Teneur en µg/ml	Teneur en µg/ml	Teneur en µg/ml	Teneur en µg/ml	Teneur en µg/ml
Concentré de jus de raisin	50	50	50	50	50
Extrait de vin	7	7	7	7	7
Extrait hydrosoluble d'olive	0,13	1,3	3,3	8,6	13
% d'inhibition	65	65	75	100	100

10

Une inhibition supérieure, pour les associations "raisins-olive" est mise en évidence lorsque la réaction d'adhésion est déclenchée par une stimulation de type radicalaire telle xanthine-xanthine-oxydase.

- 15 Expression des molécules d'adhésions : l'expression des molécules d'adhésion est déclenchée par contact des cellules avec iL1 en 4 heures.

Le concentré de jus de raisin et l'extrait de vin seul a une activité modérée.

- 20 L'association des trois constituants dans des rapports allant de 1.1.1. à 10.1 1/10 (jus de raisin, vin, olives) ont tous des activités supérieures à une simple addition d'effet.

the first of these is the fact that the
the second is the fact that the
the third is the fact that the
the fourth is the fact that the
the fifth is the fact that the
the sixth is the fact that the
the seventh is the fact that the
the eighth is the fact that the
the ninth is the fact that the
the tenth is the fact that the
the eleventh is the fact that the
the twelfth is the fact that the
the thirteenth is the fact that the
the fourteenth is the fact that the
the fifteenth is the fact that the
the sixteenth is the fact that the
the seventeenth is the fact that the
the eighteenth is the fact that the
the nineteenth is the fact that the
the twentieth is the fact that the
the twenty-first is the fact that the
the twenty-second is the fact that the
the twenty-third is the fact that the
the twenty-fourth is the fact that the
the twenty-fifth is the fact that the
the twenty-sixth is the fact that the
the twenty-seventh is the fact that the
the twenty-eighth is the fact that the
the twenty-ninth is the fact that the
the thirtieth is the fact that the
the thirty-first is the fact that the
the thirty-second is the fact that the
the thirty-third is the fact that the
the thirty-fourth is the fact that the
the thirty-fifth is the fact that the
the thirty-sixth is the fact that the
the thirty-seventh is the fact that the
the thirty-eighth is the fact that the
the thirty-ninth is the fact that the
the fortieth is the fact that the
the forty-first is the fact that the
the forty-second is the fact that the
the forty-third is the fact that the
the forty-fourth is the fact that the
the forty-fifth is the fact that the
the forty-sixth is the fact that the
the forty-seventh is the fact that the
the forty-eighth is the fact that the
the forty-ninth is the fact that the
the fiftieth is the fact that the
the fifty-first is the fact that the
the fifty-second is the fact that the
the fifty-third is the fact that the
the fifty-fourth is the fact that the
the fifty-fifth is the fact that the
the fifty-sixth is the fact that the
the fifty-seventh is the fact that the
the fifty-eighth is the fact that the
the fifty-ninth is the fact that the
the sixtieth is the fact that the
the sixty-first is the fact that the
the sixty-second is the fact that the
the sixty-third is the fact that the
the sixty-fourth is the fact that the
the sixty-fifth is the fact that the
the sixty-sixth is the fact that the
the sixty-seventh is the fact that the
the sixty-eighth is the fact that the
the sixty-ninth is the fact that the
the seventieth is the fact that the
the seventy-first is the fact that the
the seventy-second is the fact that the
the seventy-third is the fact that the
the seventy-fourth is the fact that the
the seventy-fifth is the fact that the
the seventy-sixth is the fact that the
the seventy-seventh is the fact that the
the seventy-eighth is the fact that the
the seventy-ninth is the fact that the
the eightieth is the fact that the
the eighty-first is the fact that the
the eighty-second is the fact that the
the eighty-third is the fact that the
the eighty-fourth is the fact that the
the eighty-fifth is the fact that the
the eighty-sixth is the fact that the
the eighty-seventh is the fact that the
the eighty-eighth is the fact that the
the eighty-ninth is the fact that the
the ninetieth is the fact that the
the ninety-first is the fact that the
the ninety-second is the fact that the
the ninety-third is the fact that the
the ninety-fourth is the fact that the
the ninety-fifth is the fact that the
the ninety-sixth is the fact that the
the ninety-seventh is the fact that the
the ninety-eighth is the fact that the
the ninety-ninth is the fact that the
the hundredth is the fact that the

En conclusion, on observe que :

- Le concentré de jus de raisin, l'extrait de vin et les extraits hydrosolubles d'olive sont non cytotoxiques,
- 5 ➤ Ils ont une activité modérée sur l'adhésion des lymphocytes à l'endothélium,
- L'activité potentialisatrice de l'association ternaire est supérieure à celles des composés pris individuellement lorsque la réaction d'adhésion est déclenchée par IL1 et surtout par les réactions radicalaires xanthine-xanthine-oxydase.
- 10 ➤ L'activité de l'association ternaire est manifeste sur l'expression des molécules d'adhésion, alors que chacun des composants est peu actif.

Principe actif n° 1 :

- 15 Extrait hydrosoluble d'olive
- Titre en polyphénols : 0,5 à 40 %
- Ce produit est riche en polyphénols, oleuropéine, tyrosol et acide caféique

Principe actif n° 2 :

- 20 Concentré de jus de raisin
- Titre de 1 à 20 % de polyphénols exprimé en flavonoïdes
- Ce produit est riche en flavonoïdes et anthocyanes

Principe actif n° 3 :

- 25 Concentré de vin
- Titre de 1 à 20 % de polyphénols exprimés en flavonoïdes
- Ce produit est riche en flavonoïdes, anthocyanes et oligo-procyanidinols.

Formulations :

- 30 Différentes formes galéniques ont été développées, solides et liquides telles que des poudres, gélules, comprimés, sirops, solutions pour incorporation soit à la fabrication, soit à la consommation des préparations alimentaires.

- 35 Les formulations, ci-après, illustrent l'invention sans en limiter la portée :

Exemple 1 :En poids

	Concentré de jus de raisin	:	5 à 95 %
5	Concentré de vin	:	5 à 25 %

Exemple 2 :

	Extrait hydrosoluble d'olive	:	0,01 à 25 %
10	Concentré de jus de raisin	:	5 à 95 %
	Concentré de vin	:	5 à 25 %

Exemple 3 :

15	Concentré de jus de raisin	:	5 à 95 %
	Concentré de vin	:	5 à 25 %
	Stabilisé par les vitamines E, C et du lycopène		

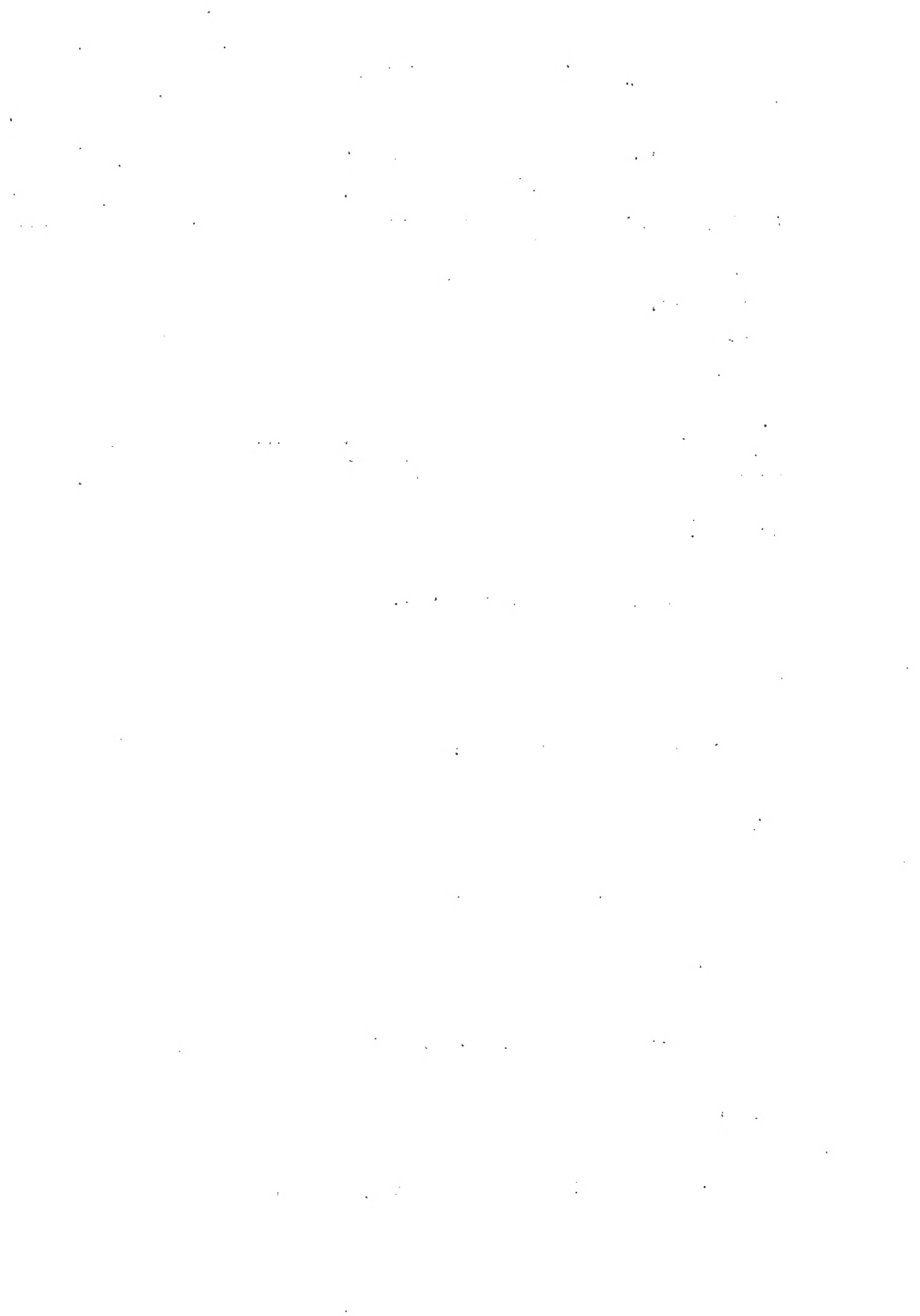
Exemple 4 :

20	Extrait hydrosoluble d'olive	:	0,01 à 25 %
	Concentré de jus de raisin	:	5 à 95 %
	Concentré de vin	:	5 à 25 %
	Stabilisé par les vitamines E et C et du lycopène		

25

Exemple 5 :

Les formules suivantes sous forme de solution à boire pure ou diluée ont été jugées particulièrement intéressantes :



Composants	%	Plus A	Précisément B
Concentré de jus de raisin	3 à 20	7	10
Extrait de vin (30 à 50 fois)	0,5 à 40	1	2
Olive extrait hydrosol	0,001 à 5	0,01	0,05
Vitamine E naturelle (α tocophérol)	0,010 à 0,5	0,01	0,03
Autres oligo-éléments lycopènes et minéraux apportés par : - extrait de tomate, - miel - composition aromatique - eau purifiée	QS	QS	QS
Posologie jour	0,5 à 50 g	15 g	15 g

Exemple 6 :

- 5 Hydrolysats d'huile de soja associés à l'exemple 5.

Exemple 7 :

Hydrolysats d'huile de tournesol associés à l'exemple 5.

10

Exemple 8 :

Hydrolysats d'huile d'olive associés à l'exemple 5.

- 15 Exemple 9 :

Hydrolysats d'huile de soja, de tournesol associés à l'exemple 5.

Exemple 10 :

20

Hydrolysats d'huile de soja, d'olive associés à l'exemple 5.

Exemple 11 :

Hydrolysats d'huile d'olive et de tourmesol associé à l'exemple 5.

5 Exemple 12 :

Hydrolysats d'huile de soja, d'olive et de tourmesol associé à l'exemple 5.

Présentations :10

Les compositions selon l'invention peuvent être formulées en vue des présentations suivantes :

- 15 ♦ Ingrédients alimentaires destinés à être utilisés pour la fabrication ou l'aromatisation de plats : poudres, solutions lipidiques à base de paraffine,
- ♦ Actifs présents sous forme assimilable : boisson, gélules, barres, en vue d'un effet nutraceutique bénéfique.
- 20 ♦ Actifs cosmétologiques pour des présentations destinées à être ingérées ou appliquées sur la peau, en vue d'un effet bénéfique cutané.

4

REVENDICATIONS

1. Composition polyphénolique, utile comme complément alimentaire et/ou nutraceutique, caractérisée en ce qu'elle contient simultanément au moins deux des constituants suivants :
 - i) concentré de jus de raisin titré de 1 à 20% en poids de polyphénols ;
 - ii) extrait de vin titré de 1 à 20% en poids de polyphénols ;
 - iii) extrait hydrosoluble d'olive titré de 0,5 à 40% en polyphénols.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le concentré de jus de raisin est riche en flavonoïdes et en anthocyanes.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le concentré de jus de raisin présente une teneur de 1 à 20 % en poids de flavonoïdes.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait de vin est riche en flavonoïdes, en anthocyanes et en procyanidinols.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'extrait de vin présente une teneur de 1 à 20 % en poids de flavonoïdes.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'extrait hydrosoluble d'olive est riche en oleuropeïne, tyrosol et acide caféique.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'extrait hydrosolubles d'olive présente une teneur de 0,1 à 40 % en poids de tyrosol, d'oleuropeïne et d'acide caféique..
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les trois constituants i), ii) et iii) sont présents simultanément.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient :
 - i) 3 à 20 % en poids de concentré de jus de raisin,
 - ii) 0,5 à 40 % en poids d'extrait de vin,
 - iii) 0,01 à 5 % en poids d'extrait hydrosoluble d'olive.

10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un constituant additionnel choisi parmi les vitamines, en particulier la vitamine E naturelle, des oligo-éléments, des hydrolysats d'huile de soja, de tournesol et d'olive, lycopènes, minéraux aromatisants, colorants, antioxydants, et additifs alimentaires.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. International Application No

PCT/FR 98/02700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 9002 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-007720 XP002073668 & AU 32774 89 A (IVANOVIC) , 16 November 1989 see abstract</p>	1, 10, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde Internationale No
PCT/FR 98/02700

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Week 9002 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-007720 XP002073668 & AU 32774 89 A (IVANOVIC) , 16 novembre 1989 voir abrégé</p> <p>-----</p>	1, 10, 13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alvarez Alvarez, C

